

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

**Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.**

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

File 351:Derwent WPI 1963-2002/UD,UM &UP=200238
(c) 2002 Thomson Derwent

1/5/1
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003746758

WPI Acc No: 1983-742960/198334

XRAM Acc No: C83-079734

3-O-substd. ascorbic acid derivs. - useful as angiogenesis inhibitors,
esp. for tumour and arthritis therapy

Patent Assignee: LILLY & CO ELI (ELIL)

Inventor: BARTON R L; BEWLEY J R; BRIGGS S L; KOPPEL G A; PARTON J W

Number of Countries: 012 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
GB 2114571	A	19830824				198334 B
AU 8310351	A	19830721				198335
JP 58131978	A	19830806				198337
FI 8300078	A	19830831				198341
DK 8300142	A	19830919				198344
HU 31159	T	19840428				198424
ES 8403118	A	19840601				198429
PT 76083	A	19840614				198429
DD 209455	A	19840509				198436
ZA 8300173	A	19840711	ZA 83173	A	19830111	198444
CA 1181078	A	19850115				198508
ES 8502698	A	19850416				198525
RO 86439	A	19850330				198544

Priority Applications (No Type Date): GB 83907 A 19830113

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
GB 2114571	A	23		

Abstract (Basic): GB 2114571 A

Ascorbic acid derivs. of formula (I) and their salts are new,
(where R1 and R2 are H or R1+R2 is a bond; R3 is OH, NH2 or OR4; R4 and
R5 are 8-22C alkyl, CH2(2-12C)alkenyl, CH2(2-12C)alkynyl,
(1-21C)alkyl-X-(1-21C)alkyl or a gp. of formula (II), (where X is O, CO,
S, NH, N(1-5C)alkyl, SO or SO2; and p+q= 1-6; R4 and R5 being opt.
substd. by 1 or 2 of Cl, Br, F, I, 2-6C alkoxy carbonyl, PhO, OH, CF3,
1-5C alkoxy, NO2, CN, SO3H, PO3H2, di(1-5C alkyl) amino and phthalimido;
R6 is H, F or OR7; R7 and R8 are H, 1-12C alkyl or benzyl, or R7+R8 is
CR9R10; R9 and R10 are H, Ar or 1-10C alkyl opt. substd. By halogen or Ar,
where Ar is phenyl opt. substd. by 1 or 2 of halogen, OH, 1-5C alkoxy, NO2,
CF3 and 1-5C alkyl, provided that only one of R9 and R10 can be H).

(I) are angiogenesis inhibitors useful in the treatment of cancer and
arthritis. They inhibit blood vessel proliferation in 3683 Morris hepatoma,
metastasis of M109 lung carcinoma, vascularisation of 5123D hepatoma,
and collagen-induced oedema. Effective daily doses are 10-100 mg/kg.

Title Terms: SUBSTITUTE; ASCORBIC; ACID; DERIVATIVE; USEFUL; ANGIOGENESIS;
INHIBIT; TUMOUR; ARTHRITIS; THERAPEUTIC

Derwent Class: B02; B03

International Patent Class (Additional): C07D-307/62

File Segment: CPI

19 日本国特許庁 (JP)
12 公開特許公報 (A) 昭58-131978

Sj Int. Cl.³ 通別記号 庁内整理番号 発公開 昭和58年(1983)8月6日
C 07 D 307.62 7043-4C
A 61 K 31.34 A B G 6408-4C
A D S 6408-4C
A E D 6408-4C
C 07 D 405/12 8214-4C
405/14 8214-4C
407/04 7431-4C ※ (全 21 頁)

③アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

①特 願 昭58-5144
②出 願 昭58(1983)1月13日
優先権主張 ④1982年1月15日⑤米国(US)
⑥339344
③発 明 者 ゼイリー・エイ・コツベル
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・サンセツ

ト・レイン7823番地
①出 願 人 イーライ・リリー・アンド・カ
ンパニー
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナ・ポリス市イース
ト・マツカーティ・ストリート
307番
③代 理 人 弁理士 岩崎光隆 外1名
最終頁に続く

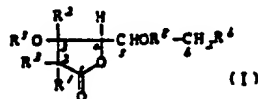
明 細 書

1. 発明の名称

アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

2. 特許請求の範囲

(1) 式 (I) で表わされる化合物およびその製法上
許容される塩。



(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^3 は OH、 NH_2 または OR^6 を意味す。

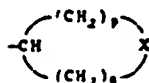
R^4 および R^5 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、

$-CH_2(C_1-C_{12})$ アルケニル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アル

キニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X- (C_1-C_{12}) アル

キル (X は O、CO、S、NH、N (C_1-C_1) アルキル、

S または SO_2 を意味す) または



(X は前記と同意義であり、p と q の合計は 1 以
上である) で表わされる基から選ばれた基を意味
し、この R^4 および R^5 は非置換かまたは 1 個もしくは
2 個の Cl、Br、F、I、 (C_1-C_1) アルキル、フ
ェニル、フェノキシ、OH、 CF_3 、 (C_1-C_1) アル
キル、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_2H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-Z(C_1-C_1)$
アルキル、またはフタルイミドから選ば
れた基で置換されていてもよい。

R^6 は H、F、または OR^7 を意味す。

R^7 および R^8 はそれぞれ H、 (C_1-C_{12}) アルキル
およびベンジルから選ばれた基を意味すか、または
 R^7 および R^8 が一緒になつて式



(式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ、H を意味するか、
ハロ、フェニルまたは置換フェニル () 内 1 個
は 2 個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_1) アルキル、
ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_1) アルキルから
選ばれた基で置換されているフェニル) で置換さ
れていてもよい (C_1-C_{10}) アルキル基を意味す。

または、置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同意義を及ぼす）を及ぼす。但し R^{11} および R^{12} の少なくとも一方は H ではない。）で表わされる基を及ぼす。）

(2) 2位と3位の炭素の間に二重結合を形成している特許請求の範囲(II)記載の化合物。

(3) アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(II)記載の化合物。

(4) L-アスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(II)記載の化合物。

(5) R^2 または R^3 が (C_1-C_{12}) アルキルである特許請求の範囲(II)～(4)記載の化合物。

(6) R^2 が OR^7 で、 R^2 および R^3 が共に水素である特許請求の範囲(II)～(5)記載の化合物。

(7) R^2 が OR^7 で、 R^2 と R^3 が一緒になつて式

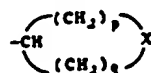


（式中、 R^7 および R^7 は前記と同意義を及ぼす）で表わされる基を形成する特許請求の範囲(II)～(5)記載の化合物。

れていてもよい (C_1-C_{10}) アルキル基を及ぼすか、または置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同意義を及ぼす）を及ぼす。但し R^{11} および R^{12} の少なくとも一方は H ではない。）で表わされる基を及ぼす。

R^{11} は H または R^7 を及ぼし、 R^{12} は OH、 OR^8 または NH_2 を及ぼす。但し、 R^{11} が H 以外の場合は R^{12} は OH である。

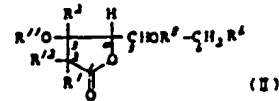
R^2 および R^3 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-CH_2(C_3-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X- (C_1-C_{12}) アルキル（X は O、CO、S、NH、N (C_1-C_2) アルキル、SO または SO_2 を及ぼす）または



（X は前記と同意義であり、p と q の合計は 1 ～ 6 である）で表わされる基から選ばれた基を及ぼし、C の R^2 および R^3 は互換または / 個もしくは 2 個の Cl、Br、F、I、 (C_1-C_2) アルコキシカル

(8) R^2 が水素である特許請求の範囲(II)記載の化合物。

(9) (A) 下記式 (I)



（式中、 R^2 および R^3 は共に水素を及ぼすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。 R^7 は H、F、または OR^8 を及ぼす。

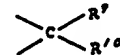
R^2 および R^3 はそれぞれ H、 (C_1-C_{12}) アルキルおよびベンジルから選ばれた基を及ぼすか、または R^2 および R^3 が一緒になつて式



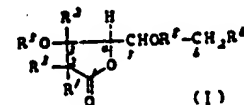
（式中、 R^7 および R^7 はそれぞれ、H を及ぼすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル（/ 個もしくは 2 個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_2) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル）で置換さ

ボニル、フェノキシ、OH、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_2H$ 、 $-PO_3H_2$ 、ジ (C_1-C_2) アルキルアミノまたはフタイルイジンから選ばれた基で置換されていてもよい。）で表わされる化合物を、式 R^2Z または R^3Z （Z は炭素基を及ぼし、 R^2 および R^3 は前記と同意義である）で表わされるアルキル化剤と、塩基の存在下に反応させるか、または、

(A) R^{11} が H 以外であり、 R^2 が OR^7 を及ぼし、 R^2 および R^3 が一緒になつて式



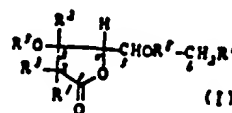
（式中、 R^7 および R^7 は前記と同意義である）で表わされる基を及ぼす (II) 式の化合物を鹽加水分解して (I) 式



（式中、 R^2 は H、 NH_2 または OR^8 を及ぼす。 R^3 は水素を及ぼす。 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^2 および R^3 は前記

1172458-131978 (3)

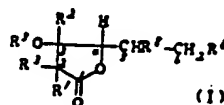
同置換である。但し、 R^7 は水素である。) で表わされる化合物を得ることを特徴とする (I) 式



(式中、 R^1, R^2, R^3 および R^7 は前記と同置換を表わし、 R^4 および R^5 は (II) と同置換を表わす。) で表わされる化合物を製造する方法。

00 R^4 または R^5 が (C_1-C_{12}) アルキルである特許請求の範囲(II)記載の方法。

01 活性成分として (I) 式で表わされる化合物およびその製薬上許容される塩を、/ 個以上の製薬上許容される賦形剤または担体と共に含有する医薬組成物。

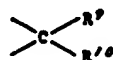


(式中、 R^4 および R^5 は共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

キレ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_2H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $\nu(C_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフタリイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^6 は H 、 F 、または OR^7 を表わす。

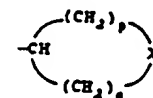
R^7 および R^8 はそれぞれ H 、 (C_1-C_{12}) アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか、または R^7 および R^8 が一緒になって式



(式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ、 H を表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル (/ 個もしくは2個のハロ、ヒドロキシル、 (C_1-C_2) アルコキシル、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_2) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル) で置換されていてもよい (C_1-C_{10}) アルキル基を表わすか、または、置換されていてもよいフェニル (置換フェニルは前記と同置換を表わす) を表わす。但し R^7 および R^8 の少なくとも一方は H ではない。) で表わされる基を表わす。)

R^1 は OH 、 NH_2 または OR^9 を表わす。

R^2 および R^3 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルケニル、 $-(CH_2R^{10})_m-Y-R^{10}$ (m は 0 から 2、 Y は O 、 S または硫結合を表わす、 R^{10} は H または (C_1-C_2) アルキルおよび R^{10} は (C_2-C_6) シクロアルキル、 (C_2-C_6) シクロアルケニル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルキル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルケニルまたはアリールを表わす)、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル- X ((C_1-C_{12}) アルキル (X は O 、 CO 、 S 、 NH 、 $N(C_1-C_2)$ アルキル、 SO または SO_2 を表わす) または



(X は前記と同置換であり、 p と q の合計は / 個である) で表わされる基から選ばれた基を表わし、この R^2 および R^3 は非置換かまたは / 個もしくは2個の Cl 、 Br 、 F 、 I 、 (C_1-C_2) アルコキシカルボニル、フェノキシ、 CH 、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコ

3 発明の詳細な説明

本発明は尿管形成障害および肺動脈障害を誘発する化合物に関する。

尿管形成は新しい血管の形成過程を意味し、新しい血管が急増する現象は、腎臓増殖、網膜症、乾癆、ラクマ性腎臓炎 (パネス形成) など種々の疾病時にみられる。

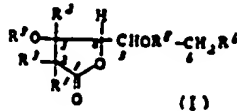
自然に存在する尿管形成障害物質はこれまでに幾つかの研究グループの手により軟骨から採取されており、この尿管形成障害物質は、膠原酵素 (collagenase) などの種々の酵素を阻害することが分かっている (T. H. Macgill II, "尿管形成障害物質は多くの疾病に関連づけている" Science, 2/2: 374-75 (1981年))。また、軟骨の尿管形成障害物質は、破 組織、骨吸収の役目を担う細胞の急増を阻害することが報告されている。

軟骨および他の天然物質から採取された尿管形成障害物質は蛋白質である。これらは、極少量しか入手できず、その特性は充分検討されていない。

既知の構造の尿管形成障害および肺動脈障害化

化合物が商業的で提供されることが望ましい。

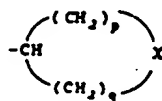
本発明は異質形成能力および異質形成活性を示す化合物を提供する。より詳しくは、本発明は (I) 式で表わされる化合物およびその製造上許容される塩を提供する。



(式中、R^hおよびR^{h'}は共に水素を置換するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^hはOH、NH₂またはOR^hを表わす。

R^hおよびR^{h'}はそれぞれ(C₁-C₁₂)アルキル、-CH₂(C₂-C₁₂)アルケニル、-CH₂(C₂-C₁₂)アルキニル、-(C₁-C₁₂)アルキル-X-(C₁-C₁₂)アルキル(XはO、CO、S、NH、N(C₁-C₂)アルキル、SOまたはSO₂を置換す)または

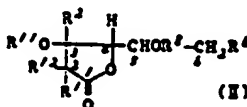


(Xは前記と同意義であり、pとqの合計は1-)

エニルは前記と同意義を表わす)を表わす。但しR^hおよびR^{h'}の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を表わす。)

本発明は、更に、

(a) 下記式 (II)



(R^h、R^{h'}、R^{h'}およびR^{h'}は前記と同意義である。R^{h'}はHまたはR^{h'}(前記で定義)を置換し、R^{h'}はOH、OR^{h'}(前記で定義)またはNH₂を表わす。但し、R^{h'}がH以外の場合はR^{h'}はOHである。)で表わされる化合物を、式R^{h'}ZまたはR^{h'}Z₂(式中Zはチオール、ノールまたは硫黄アルキル類などのハロゲンまたはハロゲン置換基を表わし、R^{h'}およびR^{h'}は前記と同意義である)で表わされるアルキル化合物と、アルカリ金属低級アルコレートなどの塩基の存在下に不活性溶媒中で反応させるか、または、

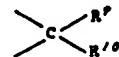
(b) R^{h'}がH以外であり、R^{h'}がOR^{h'}を表わし、R^{h'}

11国58-131978 (4)

である)で表わされる基から選ばれた基を置換し、CのR^hおよびR^{h'}は非置換または/もしくは2個のC₁、C₂、F、I、(C₁-C₂)アルコキシカルボニル、フェニル、OH、CF₃、(C₁-C₂)アルコキシ、ニトロ、-CN、-SO₂H、-PO₃H₂、ジ(C₁-C₂)アルキルアミノまたはフルイリドから選ばれた基で置換されていてもよい。

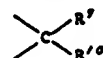
R^hはH、F、またはOR^hを表わす。

R^hおよびR^{h'}はそれぞれH、(C₁-C₁₂)アルキルおよびベンジルから選ばれた基を置換するか、またはR^hおよびR^{h'}が一緒になつて式



(式中、R^hおよびR^{h'}はそれぞれ、Hを置換するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₂)アルコキシ、ニトロ、CF₃および(C₁-C₂)アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい(C₁-C₁₂)アルキル基を置換するか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フ

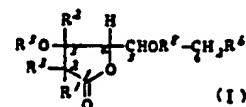
およびR^{h'}が一緒になつて式



(式中、R^hおよびR^{h'}は前記と同意義である)

で表わされる基を置換す(II)式の化合物を酸加水分解して(I)式で表わされる化合物(但しR^hおよびR^{h'}は水素を表わす)を製造する方法も提供する。

本発明の別の側面は、原料として用いる(I)式の化合物およびその製造上許容し得る塩を提供することである。

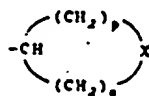


(式中、R^hおよびR^{h'}は共に水素を置換するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^hはOH、NH₂またはOR^hを表わす。

R^hおよびR^{h'}はそれぞれ(C₁-C₁₂)アルキル、-CH₂(C₂-C₁₂)アルケニル、-(CHR^{h'})_n-Y-R^{h'}(nは0から12、YはO、Sまたは単結合を表わす、R^{h'}はHまたは(C₁-C₂)アルキルおよび

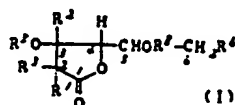
R^{10} は (C_1-C_8) シクロアルキル、 (C_1-C_8) シクロアルケニル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルキル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルケニルまたはアチルを意味する)、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-X-(C_1-C_{12})$ アルキル(X は O 、 CO 、 S 、 NH 、 $N(C_1-C_2)$ アルキル、 SO または SO_2 を意味する)または



(X は前記と同義であり、 p と q の合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を意味し、 C の R^6 および R^7 は非置換または1個もしくは2個の Cl 、 Br 、 F 、 I 、 (C_1-C_2) アルコキシカルボニル、フェノキシ、 OH 、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $\nu(C_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されている。また、

R^6 は H 、 F 、または OR^7 を意味する。

R^7 および R^8 はそれぞれ H 、 (C_1-C_{12}) アルキル



(式中、 R^6 および R^7 は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^4 は OH 、 NH_2 または OR^5 を意味する。

R^5 および R^6 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(CHR^{10})_n-Y-R^{10}$ (n は0から12、 Y は O 、 S または硫結合を意味する)、 R^{10} は H または (C_1-C_2) アルキルおよび R^{10} は (C_1-C_8) シクロアルキル、 (C_1-C_8) シクロアルケニル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルキル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルケニルまたはアチルを意味する)、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-X-(C_1-C_{12})$ アルキル(X は O 、 CO 、 S 、 NH 、 $N(C_1-C_2)$ アルキル、 S または SO_2 を意味する)または

(以下余白)

11:11:38-:31978(5)

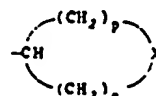
およびベンジルから選ばれた基を意味する。または R^9 および R^{10} が一様になつて式



(式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ、 H を意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_2) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されているといふ (C_1-C_{12}) アルキル基を意味するか、または、置換されているといふフェニル(置換フェニルは前記と同義を意味する)を意味する。但し、 R^9 および R^{10} の少なくとも一方は H ではない。)で表わされる基を意味する。)

本発明はまた、活性成分として(I)式の化合物およびその製剤上許容し得る塩を、1種以上の製剤上許容し得る賦形剤と共に含有する医薬組成物により、具体化される。

(以下余白)



(X は前記と同義であり、 p と q の合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を意味し、 C の R^6 および R^7 は非置換または1個もしくは2個の Cl 、 Br 、 F 、 I 、 (C_1-C_2) アルコキシカルボニル、フェノキシ、 OH 、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $\nu(C_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されている。また、

R^6 は H 、 F 、または OR^7 を意味する。

R^7 および R^8 はそれぞれ H 、 (C_1-C_{12}) アルキルおよびベンジルから選ばれた基を意味するか、または R^9 および R^{10} が一様になつて式



(式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ、 H を意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコ

、ニトロ、 CF_3 および (C_6H_5) アミルから置換した基で置換されているフェニル)で置換されているとしてもよい (C_6H_5) アミル基を及ぼすかまたは、置換されているフェニル(置換フェニルは前記と同意義を及ぼす)を及ぼす。但し R^1 および R^2 の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を及ぼす。]

(I)式において、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し R^1 がOHである化合物は、アスコルビン酸またはイソアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。 R^1 と R^2 が共に水素であり R^2 がOHである化合物は、ジヒドロアスコルビン酸またはジヒドロイソアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R^1 が NH_2 、 R^2 がOHを及ぼす化合物はスコルバイン酸(scorbinic acid)のエーテル類を及ぼす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R^1 がHまたはFを及ぼす化合物は、デオキシアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。

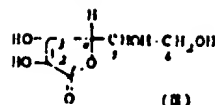
アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸は

称され、L-グルコフラノーズの誘導体である。同様に、D-アスコルビン酸はD-グルコフラノーズの誘導体である。イソアスコルビン酸はグルコフラノーズの誘導体である。上記(II)式の4つの化合物は、体系的に2-オキソ-3,4-ジヒドロキシ-5-(4,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランの誘導体として命名できる。即ち、L-アスコルビン酸ならば、 $C_6(R)C_3(S)$ -2-オキソ-3,4-ジヒドロキシ-5-(4,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランとなる。しかし、ヘキサクロン酸を用いた命名法で以後(III)式の化合物を称することにする。

(以下余白)

115253-131978 (B)

(III)式で表わされることがある。



(III)式において、4位と5位の炭素は不斉炭素であるので、(III)式は3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の4つの立体異性体を及ぼす。この4つの立体異性体の絶対的立体化学配置およびそれぞれに対応する名称は以下の通りである。

$C_6(R)C_3(S)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-アスコルビン酸

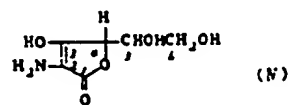
$C_6(R)C_3(R)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-イソアスコルビン酸

$C_6(S)C_3(R)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-アスコルビン酸

$C_6(S)C_3(S)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-イソアスコルビン酸

L-アスコルビン酸(ビタミンC)は3-アト-3'-L-グルコフラノラクトン(エノール型)とも

スコルバイン酸およびイソスコルバイン酸は(N)式で表わされる。



(N)式の化合物は、体系的に2-オキソ-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-(4,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランと称される。しかし、(III)式の化合物の一般名と同じように、上記の化合物は、3-アト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の異性体として称することにする。上記の分子中においても同様に4位と5位の2つの不斉炭素が存在するので、上記式により4つの立体異性体が表わされ、その絶対的配置は以下の通りである。

$C_6(R)C_3(S)$ -3-アト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-スコルバイン酸

$C_6(R)C_3(R)$ -3-アト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-スコルバイン酸

としても、2位と3位のヒドロキシ基とアルキル化剤との相対的反応性により、ある程度の反応が2位で起こる。かくして形成したモノおよびジエーテル体の混合物は、クロマトグラフィーにより容易に分離し得る。R¹およびR²が共に水素である場合、R¹とR²のどちらか一方が部分的にアルキル化されて、例えば、2位と3位にエーテル基を有するジエーテル体を形成することも起こり得るが、このようなジエーテル体もクロマトグラフィーで分離できる。

上記の反応は、DMSO（ジメチルスルホキシド）、DMF（N,N-ジメチルホルムアミド）、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチルスルホキシドなどの不適性共溶媒系中で行なう。反応は0℃〜20℃の範囲内の都合の良い温度で行ない得るが、通常は常温で行なう。好ましい塩基はナトリウムメトキシドである。

ある特定の条件下では、特に3位または4位の（シ-アスコルビン酸エーテル）ヒドロキシとの置換反応が起こる場合は、シ-アスコルビン酸のγ-アセトニド（(VI)式におい

てR¹とR²が一緒になつて、シ-アスコルビン酸を形成している）をアルキル化し、酸（酢酸、HClなど）で処理してアセトニド基を除去することにより特に純粋な形で分離し得る。この方法により2位および/または3位のエーテル基に影響を与えることなくアセトニド基を選択的に加水分解である。

出発物質である(VI)式で表わされるアセトニドおよびアセトニドは、ジイソキサンまたは他の不活性無水共溶媒系中で過剰のメタノール（例えば塩化亜鉛など）の存在下で反応させるなどの方法により製造する。

スコルビン酸のエーテル、アセトニドおよびアセトニドはアスコルビン酸やイソアスコルビン酸のエーテルなどと同じ方法で製造するが、環上の2位の炭素にはアミン官能基が付加しているので3位でしかエーテルが形成されないことは自明である。

R¹およびR²が共に水素である(I)式の化合物は、アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸に関し

て上記で例示した方法を用いてジヒドロアスコルビン酸から直接製造する。

以下に実施例を示して本発明を更に例示する。

実施例1

3-O-α-ブチル-シ-アスコルビン酸（化合物1）

シ-アスコルビン酸（33g）、ナトリウムメトキシド（12.2g）、γ-ブチルアセトニド（34.3g）およびDMSO（250ml）から成る組成で反応液を調製し、常温で攪拌して、薄層クロマトグラフィーで反応の経過を追跡した。24時間後、反応液を酢酸エチル（500ml）に加えた。上記の反応で生成する3-O-α-ブチル-シ-アスコルビン酸が沈降するのでこれをろ取り、ろ液にトルエン（300ml）を加えると、更に沈降が生成した。得られた沈降を合し、メタノール（500ml）に溶解した。（重量=20g）採取した黄色結晶をメタノール（500ml）に溶解し、シリカゲル（45g）を加えて、ろ液を真空下に蒸発乾燥した。

クロマトグラフィーのカラムは以下の方法で調製した。シリカ60（100目）をヘキサン（500ml）と混和して、3〜4mmの厚さの層を、乗せたグラスウール栓を有するガラスのクロマトグラフィーカラムに真空雰囲気中で充填した。シリカゲルを約20分間を要して濃密に充填し、更に3〜4mm厚さの層を乗せた。どちらの場合も層を早らにすることが必要であった。次に、シリカ-沈降乾燥混合物をヘキサンと混和し、この混液をカラムの最上部に圧密層を加えた。次に、ヘキサンに混和したシリカ（約5g）を加えた。2つの新しいシリカ層が濃密に詰まるまで、カラムを再び真空雰囲気中に15〜20分間放置した。最後に、層状の砂（3〜4mm厚さ）を加えた。

クロマトグラムは以下の様にして展開した。酢酸エチルとトルエンの1:1混液（8ml）をカラムに通じたが、所望のシ-アスコルビン酸エーテルは殆んど溶出されなかった。次に、酢酸エチルとトルエンの3:1混液（4ml）を溶溶液としてカラムに通じると、所望のエーテルの殆んどが溶

出した。同様に処理すると、3-0-α-ブチル-アスコルビン酸が得られた。その分析値は以下の如くである。

計算値: C, 51.72; H, 6.94

実測値: C, 51.45; H, 6.72

マス・スペクトル・ピーク: 232 (分子イオン), 172, 143, 100, 83, 71, 57, 41, 29

上記の方法で製造される他の化合物としては以下のものが挙げられる。

3-0-(2,6-ジクロロベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物2)

計算値: C, 46.59; H, 3.61; Cl, 21.16

実測値: C, 46.34; H, 3.53; Cl, 20.88

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン), 192

3-0-アリル-L-アスコルビン酸 (化合物3)

マス・スペクトル・ピーク: 216 (分子イオン), 156, 58, 40

2,3-ジ-(0-アリル)-L-アスコルビン

計算値: C, 54.93; H, 4.61; F, 4.68

実測値: C, 55.07; H, 4.42; F, 4.49

マス・スペクトル: 284 (分子イオン)

3-0-(1,0-カルボキレ-α-ニゲリル)-L-アスコルビン酸 (化合物8)

計算値: C, 56.66; H, 2.83

実測値: C, 56.93; H, 2.53

マス・スペクトル・ピーク: 361 (分子イオン), 58

3-0-α-ペンタデシル-L-アスコルビン酸 (化合物9)

収量=L-アスコルビン酸/5.29から3.69

2,3-ジ-(0-α-ペンタデシル)-L-アスコルビン酸 (化合物10) [モノエーテル体と同じ反応経路から単離]

計算値: C, 72.49; H, 11.48

実測値: C, 72.64; H, 11.28

収量: 1.269

2- -(2-プロキエトキリエチル)-L-アスコルビン酸 (化合物11)

酸 (化合物4)

計算値: C, 56.53; H, 6.29

実測値: C, 56.12; H, 5.93

マス・スペクトル・ピーク: 256 (分子イオン), 216, 174, 58, 40

3-0-α-デシル-L-アスコルビン酸 (化合物5)

収量=L-アスコルビン酸/3.01から2.839

マス・スペクトル・ピーク: 344 (分子イオン), 284, 177, 143, 116, 100, 83, 71, 61, 57, 43, 29

3-0-(3-プロモベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物6)

収量=L-アスコルビン酸/2.69から3.9869

計算値: C, 45.24; H, 3.80; Br, 23.15

実測値: C, 45.45; H, 3.57; Br, 22.94

pKa = 10.50

3-0-(3-フルオロベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物7)

収量=L-アスコルビン酸/2.339から4.1949

計算値: C, 36.72; H, 4.42; Br, 24.43

実測値: C, 36.46; H, 4.92; Br, 24.23

マス・スペクトル・ピーク: 328, 326, 382, 58

3-0-(3-フェノキリプロピル)-L-アスコルビン酸 (化合物12)

計算値: C, 58.06; H, 5.83

実測値: C, 58.17; H, 5.59

マス・スペクトル・ピーク: 310 (分子イオン)

3-0-(2-フルイリドエチル)-L-アスコルビン酸 (化合物13)

マス・スペクトル・ピーク: 349 (分子イオン), 193, 174, 161, 148, 130, 102, 76, 44, 25

3-0-(α-ヘキサデシル-L-アスコルビン酸 (化合物14)

計算値: C, 65.97; H, 10.07; O, 2.397

実測値: C, 66.24; H, 9.84; O, 2.407

測定: pKa = 11.10

赤外線スペクトル: 1730, 1695, 1680 cm⁻¹

2,3-ジ-(0-α-ヘキサデシル)-L-ア

1-アスコルビン酸 (化合物13)

計算値: C, 73.03; H, 11.61; O, 15.36

実測値: C, 72.92; H, 11.58; O, 15.07

赤外線スペクトル: ν 1740, 1680 cm^{-1}

測定: 測定による基知し

3-O-β-D-ヘプタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物14)

計算値: C, 66.63; H, 12.1

実測値: C, 66.37; H, 12.3

赤外線スペクトル: ν 1760, 1710, 1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 414 (分子イオン),

334, 177, 116, 97

3-O-α-オクタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物17)

計算値: C, 67.26; H, 12.35

実測値: C, 67.42; H, 12.37

赤外線スペクトル: ν 1757, 1705, 1690 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン),

2, 3-ジ-α-オクタデシル-L-アスコルビ

ン酸 (化合物18)

マス・スペクトル・ピーク: 300 (分子イオン),

240, 147, 123, 89

3-O-(4-クロロベンジル)-L-アスコ

ルビン酸 (化合物22)

計算値: C, 51.93; H, 4.36; Cl, 11.79

実測値: C, 51.71; H, 4.21; Cl, 11.86

赤外線スペクトル: ν 1755, 1695 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$: δ 1.7036, 1.5009, 1.3562,

1.3282, 1.2253, 1.2242, 1.1273, 7.463,

7.106, 6.258, 6.182

3-O-(3-トリフルオロメチルベンジル)

-L-アスコルビン酸 (化合物23)

計算値: C, 50.31; H, 3.92; F, 17.05

実測値: C, 50.59; H, 3.40; F, 17.00

赤外線スペクトル: ν 1755, 1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 334 (分子イオン),

295, 274, 228, 159

$^{13}\text{C NMR}$: δ 1.7032, 1.4294, 1.1285, 7.466

7.114, 6.262, 6.181

3-O-(3-メチルベンジル)-L-アスコ

1154058-131978 (11)

計算値: C, 74.07; H, 11.84

実測値: C, 74.34; H, 12.07

赤外線スペクトル: ν 1770, 1680 cm^{-1}

3-O-α-アイソシル-L-アスコルビン酸

(化合物19)

マス・スペクトル: 456 (分子イオン)

赤外線スペクトル: ν 1670, 1705, 1758, 3436 cm^{-1}

3-O-ベンジル-L-アスコルビン酸 (化合物20)

計算値: C, 52.65; H, 5.30

実測値: C, 52.53; H, 5.60

マス・スペクトル・ピーク: 266 (分子イオン),

228, 166, 148, 107, 91

赤外線スペクトル: ν 1760, 1695 cm^{-1}

3-O-(3-クロロベンジル)-L-アスコ
ルビン酸 (化合物21)

計算値: C, 51.93; H, 4.36; Cl, 11.79

実測値: C, 51.77; H, 4.10; Cl, 12.09

赤外線スペクトル: ν 1740, 1690, 1680 cm^{-1}

ルビン酸 (化合物24)

計算値: C, 60.00; H, 5.75

実測値: C, 60.21; H, 5.82

赤外線スペクトル: ν 1740, 1685, 1675 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 280 (分子イオン), 262, 186, 162, 134, 105, 91

3-O-(2,5-ジメチルベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物25)

計算値: C, 61.22; H, 6.17

実測値: C, 61.02; H, 6.22

赤外線スペクトル: ν 1755, 1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 294 (分子イオン), 176, 158, 147, 131, 119, 91

3-O-α-オクタデシル-D-アスコルビン酸 (化合物26)

計算値: C, 67.3; H, 12.4

実測値: C, 67.1; H, 12.4

赤外線スペクトル: ν 1700, 1755, 2840, 2905 cm^{-1}

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

測定: $pK_a = 1.00$

3-O- α -オクタデシルイソアスコルビン酸
(化合物27)

計算値: C, 67.3; H, 10.4

実測値: C, 66.8; H, 9.3

測定: $pK_a = 1.60$

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

赤外線スペクトル: ν 1693, 1733, 2840, 2903 cm^{-1}

3-O-(3-メチルベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物28)

計算値: C, 60.00; H, 5.8; O, 34.2

実測値: C, 59.9; H, 5.5; O, 34.1

測定: $pK_a = 1.078$

マス・スペクトル: $M^+ = 280$

赤外線スペクトル: ν 1685, 1730, 3370 cm^{-1}

3-O-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン酸

塩酸塩 (化合物29)

計算値: C, 62.3; H, 10.26; N, 2.55;

112458-131978 (12)

C, 64.4

実測値: C, 63.9; H, 10.3; N, 2.69;

C, 64.6

赤外線スペクトル: ν 1762, 1675 cm^{-1}

測定: $pK_a = 2.0$

マス・スペクトル・ピーク: 513, 482, 413, 344, 260, 201, 160

3-O-(2-クロロベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物30)

赤外線スペクトル: ν 1690, 1760 cm^{-1}

マス・スペクトル: 300 (主たるピーク)

実施例2

3-O- α -ブチル- α -6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物31)

実施例1の方法に従って、DMSO (150 ml), α -6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物33) (1.5 g), ナトリウムメトリスド (3.24 g) およびヨウ化 α -ブチル (10.5 g) で反応度を調整した。これを常温で約7.5時間攪拌して、反応が實質的に完了していることをTLC

計算値: C, 59.62; H, 5.63

実測値: C, 59.33; H, 5.49

マス・スペクトル・ピーク: 149, 91, 77,

59, 44, 30, (弱いピーク) 323 (M^+), 281, 247, 223, 174, 18

実施例3

3-O- α -ブチル-L-アスコルビン酸 (化合物1) の別法合成法

実施例2で合成した3-O- α -ブチル- α -6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (約0.5 g) を水酢酸 (200 ml) に溶解し、水 (5 ml) を加えて常温で攪拌した。約1.5時間後に出現物質のおよそ50~60%が消失していることがTLCにより分った。そこで、反応液を常温で更に4.5時間攪拌すると、ベンジリデン誘導体から3-O- α -ブチル-L-アスコルビン酸への変換が實質的に完了していることがTLCにより分った。生成物を溶媒用としてメタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:1) を用いたプレパラティブ

で確かめた。反応液を酢酸メチル (600 ml) で抽出し、酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液 (300 ml) で抽出した。酢酸エチル抽出液を乾燥し、木炭で脱色し、ろ過して、ろ液から溶媒を真空蒸気すると、約1.5 gの残渣を得た。シリカのプレパラティブTLCは3つの帯を示した (メタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:2) 溶媒系使用)。所望の α -ブチルエーテルを含む帯をプレパラティブ・プレートからかき取り同じ溶媒系で抽出し、酢酸エチル/トルエン (1:2) 溶媒系を用いて再度クロマトグラフィーにかけて、3-O- α -ブチル- α -6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸を得た。最終収量: 0.55 g。

マス・スペクトル・ピーク: 320 (分子イオン), 247, 223, 179, 149, 107, 91, 77, 56, 32, 43, 29, 15

上記の方法により更に次の化合物が得られる。

3-(3-メトキシエチル)- α -6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物32)

所およびその他の物理化学的測定法により、実例
例1の生成物が異なる形で得られたことが分つた。

実例4

5,6-0-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物33)

アスコルビン酸(8.2g)をトリオキサン
(400ml)中でスラリー化し、塩化亜鉛(200
g)をつつくり加え、得られた混合液を1時間攪
拌した。次に、ベンズアルデヒド(100ml、
10.4g)を加えて、常温で約24時間攪拌し、
酢酸エチル(500ml)で抽出した。酢酸エチル
抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液で3回に分け
て抽出した。酢酸エチル層液を乾燥し、活性化し
た木炭で処理し、セルローズでろ過した。母液を
濃縮すると、5,6-0-ベンジリデン-L-アス
コルビン酸が結晶化した。

計算値: C, 52.09; H, 4.58

実測値: C, 52.19; H, 4.34

収量: 1.23g

上記の方法で調製される他のアセタール類とし

112658-131778 (13)

ては次の様なものが得られる。

5,6-0-(2-フェニルエチリデン)-L- アスコルビン酸(化合物34)

計算値: C, 60.4; H, 5.1

実測値: C, 60.3; H, 5.2

赤外線スペクトル: ν 3238, 1753, 1664 cm^{-1}

マス・スペクトル: M^+ = 278

5,6-0-ウンデシリデン-L-アスコルビン 酸(化合物35)

赤外線スペクトル: ν 1663, 1750, 2840,
2920 cm^{-1}

測定: pK_a = 4.48

マス・スペクトル: M^+ = 327

実例5

5,6-0-(1-ノルマルエチリデン)-L-ア スコルビン酸(化合物36)

L-アスコルビン酸(8.8g)とトリオキサン(
400ml)、塩化亜鉛(200g)およびアセト
ン(500ml)で反応液を調製し、常温で1晩攪
拌して、トルエン-メタノール(1:1)溶液を

溶媒として用いてシリカ60カラムで洗浄した。
洗淨物(600ml)を採取し、溶媒を真空除去し
た。アセトンを加え、固形生成物を採取した。こ
の結晶をトルエンで洗浄して、5,6-0-(1-
ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸を回収
した。収量: 3.56g。この化合物の物理的性状
は以下の如くであつた。

赤外線スペクトル: ν 1670, 1760, 3000,
3350 cm^{-1}

測定: pK_a = 4.10

マス・スペクトル・ピーク: 216(M^+), 201

上記の方法に従つて、以下のケタールが調製さ
れる。

5,6-0-(1-クロロノルマルエチリデン)- L-アスコルビン酸(化合物37)

計算値: C, 42.1; H, 4.4; O, 32.3; Cl, 14.2

実測値: C, 42.4; H, 4.5; O, 32.2; Cl, 13.9

測定: pK_a = 4.10

マス・スペクトル・ピーク: 250(M^+), 201

赤外線スペクトル: ν 1670, 1770, 3000

3300 cm^{-1}

5,6-0-(1-ペンシル-2-フェニルエチ リデン)-L-アスコルビン酸(化合物38)

計算値: C, 68.3; H, 5.4

実測値: C, 68.2; H, 5.6

赤外線スペクトル: ν 1660, 1740 cm^{-1}

測定: pK_a = 4.55

マス・スペクトル・ピーク: 369, 354, 277

(以下永口)

実例 6

3-O- α -オクタゲル- α -6-O-(1-
ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化
合物37)の調製

α -6-O-(1-ノルエチリデン)-L-ア
スコルビン酸(30g)、ナトリウムノトレート
(3g)、臭化 α -オクタゲル(3.0g)を
およびDMF(400ml)で調製した反応液を常
温で約3日間攪拌した。水および酢酸エチルを加
え、酢酸エチル層を分取して、その層に含まれる
希望の3-O- α -オクタゲルエーテルを實際
例1の方法で精製した。クロマトグラフィー後、
精製した3-O- α -オクタゲル- α -6-O-
(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸
(約4.5g)を得た。

計算値: C, 69.2; H, 10.3

実測値: C, 69.2; H, 10.6

赤外線スペクトル: ν 1705, 1760, 2870,
2930 cm^{-1}

測定: $\text{pK}_a = 1.44$

測定: $\text{pK}_a = 2.80$

マス・スペクトル・ピーク: 302, 287

3-O-(2-エトキシエチル)- α -6-O-
(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸
(化合物43)

測定: $\text{pK}_a = 1.031$

マス・スペクトル・ピーク: 288, 273

赤外線スペクトル: ν 1695, 1765, 2990 cm^{-1}

3-O-(2-プロモエトキシエチル)- α -6-
-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコ
ルビン酸(化合物44)

計算値: C, 42.5; H, 5.2

実測値: C, 42.7; H, 5.4

測定: $\text{pK}_a = 1.04$

マス・スペクトル・ピーク: 368, 353

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770, 3010,
3300 cm^{-1}

2,3-O- α -オクタゲル- α -6-O-
(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸
(化合物45)

112458-131978 (14)

マス・スペクトル・ピーク: 468, 453

上記の方法で調製し得る他のアタラクチンとして
は次のようなものが挙げられる。

3-O-(2,3-ジメチルノルエチリデン)- α -
6-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコ
ルビン酸(化合物40)

測定: $\text{pK}_a = 1.059$

赤外線スペクトル: ν 1700, 1750, 3340 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 394, 379

3-O-(2-フェニルイソエチル)- α -6-
-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコル
ビン酸(化合物41)

測定: $\text{pK}_a = 1.032$

マス・スペクトル・ピーク: 389, 374

赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 3220 cm^{-1}

3-O-(エトキシカルボニルノル)- α -6-
-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコ
ルビン酸(化合物42)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1760, 3000,
3340 cm^{-1}

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル: 721 (M^+)

2,4-ビス-O-(4-シアノブチル)- α -6-
-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコ
ルビン酸(化合物46)

測定: 測定できる基無し

赤外線スペクトル: ν 1690, 1750, 2260,
3000 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 378, 363

2,3-ビス-O-(4-フルオロベンジル)-
 α -6-O-(1-ノルエチリデン)-L-ア
スコルビン酸(化合物47)

赤外線スペクトル: ν 1690, 1765, 2905,
2940, 3005, 3065 cm^{-1}

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル・ピーク: 432, 214

3-O-(4-ニトロベンジル)- α -6-O-
(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸
(化合物48)

測定: $\text{pK}_a = 1.010$

マス・スペクトル・ピーク: 331, 336
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770, 3360, 3420 cm^{-1}
3-O-(3-フェノキシプロピル)-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物49)
 計算値: C, 64.7; H, 6.3
 実測値: C, 59.9; H, 5.7
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1780, 3380, 3420 cm^{-1}
 測定: $\text{pK}_a = 10.7$
 マス・スペクトル・ピーク: 330, 335
3-O-6-オクタデシル-5,6-O-(1-クロロノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物50)
 計算値: C, 64.5; H, 9.4; O, 19.1; Cl, 7.1
 実測値: C, 64.5; H, 9.5; O, 19.0; Cl, 7.3
 測定: $\text{pK}_a = 9.0$
 マス・スペクトル・ピーク: 502, 453
 赤外線スペクトル: ν 1705, 1775, 2860,

2940, 3040 cm^{-1}
3-O-6-ペンタデシル-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物51)
 赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 2870, 2940 cm^{-1}
 測定: $\text{pK}_a = 10.9$
 マス・スペクトル・ピーク: 426, 411
2,3-O-6-ペンタデシル-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物52)
 測定: 測定する基無し
 赤外線スペクトル: ν 1690, 1770, 2885, 2940 cm^{-1}
 マス・スペクトル・ピーク: 636, 621
3-O-(3-フルオロベンジル)-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物53)
 計算値: C, 59.3; H, 5.3; F, 1.9
 実測値: C, 59.1; H, 5.1; F, 1.6

赤外線スペクトル: ν 1705, 1760, 3320 cm^{-1}
 マス・スペクトル・ピーク: 324, 309
2,3-ビス-O-(4-シアノベンジル)-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物54)
 マス・スペクトル・ピーク: 446, 431
 測定: 測定する基無し
 赤外線スペクトル: ν 1690, 1780, 2250, 2910, 3000 cm^{-1}
2,3-ビス-O-(3-メチルベンジル)-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物55)
 赤外線スペクトル: ν 1705, 1780, 2950, 3020 cm^{-1}
 測定: 測定する基無し
 マス・スペクトル・ピーク: 424, 409
3-O-(1-ヒドロキシウンデシル)-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物56)
 赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 2940,

3540 cm^{-1}
 測定: $\text{pK}_a = 10.79$
 マス・スペクトル: M^+ 387
3-O-(4-シアノブチル)-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物57)
 測定: $\text{pK}_a = 10.40$
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1765, 3000, 3515 cm^{-1}
 マス・スペクトル・ピーク: 297, 282
3-O-ノルマル-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物58)
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}
 ^1HMR : δ 1.3-1.4 (2-重線, 6H), 3.7-4.5 (多重線, 7H)
3-O-6-ブチル-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物59)
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}
 ^1HMR : δ 0.82 (3-重線, 3H), 1.3-1.5 (多

赤外線スペクトル: ν 1770, 1770 cm^{-1}

3-0-0-ザウル-56-0-(1-1)ナル

マニ・スペクトル・ピーク: 356.343

3-0-(2-ノトキシエタル)-56-0-

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}

寒風因?

宝鼎例2

・2-0-ペンリル-3-0-0-ヘキサデシル

マトグラフィーにかけた。そして所望の生成物を包有することを希望した分画を合し、母液を除去すると、精製したγ-オーペンシクル-γ-オー-ヘキサデシル-ラーアスコルビン酸を含む黄色のろう状固形物(6.74g)を得た。収率：6.5%。

計區號：C.7099;H.245

支取號：C.740518.243

NOTE: 8733 (一重線, 5H), 5/ (一重線, 2H)

72.24710.2-7:490(M⁺).459
398.338.295.177.116.91

赤外線スペクトル： ν 1761, 1672 cm^{-1}

血管は（成長過程の一つとして）血管の形成を促進させ、その過程により、充分な血液供給系を形成することができるが、前述した如く、本発明化合物は、血管の形成が行なわれる際に脈管形成因子の作用を阻害する。生体内系におけるこの脈管形成因子阻害作用を表わす一つの方法は次の試験方法によるものである。

3-O- α -ヘキサデシル- β -アスコルビノ
糖(0.9g)と H_2O を加え、 DMF (7.5ml)に溶解し
た。この溶液を、電気攪拌器、乾燥剤の管および
追加用漏斗を装備した500ml容の3口付丸底フ
ラスコに入れた NaH (2.4g)と H_2O の無水 DMF
(100ml)懸濁液に、常温で高度真空気中につづ
りに加えた。反応液を2.5分間 (H_2 の発生が止ま
るまで)攪拌すると、3-O- α -ヘキサデシル
- β -アスコルビノ糖の(2位のヒドロキシの)
ナトリウム塩が生成した。塩化ベンジル(0.295
g)の無水 DMF (2.5ml)溶液を加え、室温で約
50分間攪拌した。反応温度を 90°C まで上げ、
更に50分間攪拌した。反応液を冷却し、塩化ナ
トリウム飽和水溶液(食塩水)を加え、酢酸エチ
ルで抽出した。酢酸エチル抽出物を食塩水で洗浄
して乾燥した。乾燥した抽出物を木炭で脱色し、
ろ過して、揮発性成分を真空除去した。得られた
黄色のシロップを、溶媒剤として酢酸エチル-
トルエン(1:9)を用いたシリカゲル60のクロ

脈管形成因子を含むライソゾームミトコンドリアのペレットを、3683モリス肝癌(Morris hepatoma)から調製する。このペレットを15%フイコル(coll) (7~8 ml)で希釈した。この希釈に応じて、ライソゾームミトコンドリアペレットの注射による染色の濃率に対して8~10本の蝟蛇血管(serpentine vessels)が生成するようにする。この種の希釈は、ライソゾームミトコンドリア調製液当りの脈管形成因子の濃度を、誘起される蝟蛇血管の数が8~10本の範囲内になるように高低させて調整する。

次に、体重200-225gの15SPF/ND4系雌性マウスの各々の左側を剃毛し、5匹ずつの3群に分ける。第1群には、15%フィコルで希釈したライソゾームミトコンドリア調製液(0.20cc)を体腔に皮下注射した。その後、第1群のマウス各々に、被検化合物を懸濁溶液中に溶解または懸濁した液(0.5cc)を腹腔内投与する。この際、最初の投与量は通常300mg/kgとする。この濃度で毒性が現われる場合は、全てのマウスが生

期 / 友



11-258-13197A (17)

$$\text{总费率}(\%) = \left(1 - \frac{\text{净(列明额)}}{\text{净(被投资方总额)}} \right) \times 100$$

〔式中、 \bar{r} とは懸曲度の平均値を要する〕

下記の図1、図2、図3及び試験結果を示す。

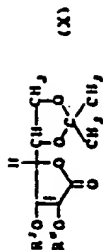
第 1 度は (1) 式において R² とは H が共に付てゐる化合物に関し、第 2 度は R² と R³ とでノーマルエチレンジン基を形成する化合物に関し、第 3 度は R² と R³ とがベンジレンジン基その他の基を有する化合物に關する。

本発明化合物の1つである、 γ -O- α -イタ
デシル- γ -O- β -(β -ノルエチリデン)-
レ-アスコルビン酸の、薬害によらず形成を促
進する作用について種々の用量を用いて試験した。
その試験結果を表1に示す。

(以下空白)

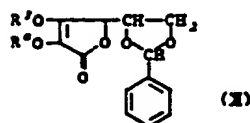
[illegible]

図 2 表



化合物番号	R ¹	R ²	R ³	平均収率 (%)	収率範囲 (mg/4g)
36	H	H	H	48	10
37	H	H	H	38-62	25-100
41	H	H	H	30	120
42	H	H	H	12	10
44	H	H	H	71	240
45	H	H	H	18-85	25
46	H	H	H	47-82	25-150
47	H	H	H	45	325
48	H	H	H	42-85	150
49	H	H	H	36	150
51	H	H	H	15-85	25-150
52	H	H	H	15-85	25-150
53	H	H	H	37-82	25
54	H	H	H	36-71	25
56	H	H	H	67	150
57	H	H	H	37-72	325-150
58	H	H	H	15	10
59	H	H	H	60	10
60	H	H	H	41	10
61	H	H	H	48	10
62	H	H	H	26-61	10-340

表 3 表



R ¹	R ²	収率 (%)
n-ブチル	H	60
2-メトキシエチル	H	31

※ 150mg/4g 収率内投与

表 4 表

3-O-n-オクタデシル-5,6-O-(1-n-ナキエタリデン)-L-アスコルビン酸の評価

収率内投与量 (mg/4g)	収率 (%)	収率 (%)
240	71.78	74.5
120	66.78, 75.71	72.5
60	72.50	62.5
30	58.38	48
15	45.17	32

更に、本発明化合物は転移が生じる際の脱離形態因容剤としても効果があることを見出した。この脱離特性は、脱離が起るべく化学反応にはあまり反応しないマロソリン (M/O9) 系 (Madison long (M/O9) carboxylic acid) を用いた人工転移モデルで観察された。この試験は以下のように行なう。

マロソリン系転移検定

マロソリン (M/O9) 系は、両重塩子の B A LB/C マウスにおいて移植可能な系として、保持される。この移植系はメイソン・リサーチ・インスティテュート (Mason Research Institute, Worcester, Mass.) の腫瘍バンクから入手した。腫瘍転移の研究に際しては、皮下で生育した腫瘍を無菌的に扱い、はさみで少片に切り取り、僅やかに室温でトリプシン処理すると、均一な細胞懸濁液が得られる。これを RPMI-1640 培地 (W. A. Bioproducts, Walkersville, MD) に懸濁する。成熟した M/O9 細胞はトリパン・ブルー排除法 (Trypan blue exclusion) により決定し、

腫瘍の測定は血球計 (hemometer) により決定する。腫瘍の数は毎週 / 個あたり成熟腫瘍 $\times 10^3$ 個に換算する。M/O9 腫瘍は正常な雄性 BALB/c ヲクスに移植注射する。増殖量はマウス / 区当り 0.2 ml (2×10^6 個の細胞) である。腫瘍細胞を接種する 2 日前に任意に / 0 匹のマウスに被検薬物を腹腔内投与する。対照群には緩衝液 (0.5 ml) を腹腔注射した。1 日の死亡数を記録し、各々の群について平均生存期間を算定する。3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸に関する試験結果を例示する。陽性対照 (positive control) としてはサイトキサン (Cytochrome) を用いた。表中、欄 / カラムは処置薬物を、欄 β および欄 γ カラムは 30 日または 60 日目の群当りの両成の数 (\pm 標準差) を示す。

(以下余白)

処置薬物 ¹⁾	群当りの両成数 (平均 \pm 標準差)
	1/6 日目
エマルホア (対照)	62.8 \pm 1.04
アスコルビン酸 (100 mg/kg)	33.8 \pm 2.6
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (30 mg/kg)	1.07 \pm 3.4
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (100 mg/kg)	1.30 \pm 5.1

1) 薬物は全て 0 日目から毎日投与した。

本発明で有用な化合物は、比較的無毒性で、マウスにおける LD₅₀ は 400 または 1000 mg/kg 以上である。

腫瘍形成または血管新生に関する 2 番目の実験は、分化した腫瘍が再分化 (血管新生化) するのにかかる時間に基づくものである。炎症応答は腫瘍の成長を促進し、遅延期 (lag phase) を減じさせる。この試験においては、ラットの背中の脱毛

表 2 表 II 腫瘍 58-131978 (19)

処置薬物	群当りの両成数 (平均 \pm 標準差)	
	30 日目	60 日目
エマルホア (Emulphor) (対照)	1.58 \pm 4.6	2.06 \pm 1.8
サイトキサン (30 mg/kg) ²⁾	2.4 \pm 1.3	---
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (30 mg/kg)	1.8 \pm 1.2	1.86 \pm 1.3
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (30 mg/kg)	1.6 \pm 0.6	悪性

2) サイトキサンは 1/3 日目から 6 日間に腹腔内投与した。

上記の実験における腫瘍の成長率と数は通常以下であった。もつと速く発達する群の両成について更に試験するには、新しい移植可能系を用いた。第 6 表にこの実験の結果を示すが、ここでは対照としてアスコルビン酸を用いた。

部分に、被検薬物を (ICFA 投与の 30 分前に)、ICFA (Incomplete Freund's adjuvant) とインディア (India)・インクと共に皮下注射して、注射部位をはっきりさせる。被検薬物を投与しその 30 分後に ICFA を投与するのを 1 日 2 回、3 日間行なったのち、はっきりした注射部位の外周に腫瘍を移植する。週に一定の割合で腫瘍、動物の体重と腫瘍の大きさ (長さ \times 幅 / 2) を測る。再分化の腫瘍としてモリス肝癌 (3/23D) を用いた。

上記の実験方法によれば、3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (10-300 mg) を 1 日に 1 回または 2 回経口的に投与すると、再分化の腫瘍の成長を抑制するか、その発現を 4-7 日まで遅らせた。ICFA (45cc) もそれぞれのラットに 1 日 / 回 2 回皮下投与した。

3 番目の実験は、上記 (1) 式の化合物の腫瘍形成阻害剤としての活性を示すためのものである。この試験方法とは、コラーゲン関節炎測定法であり以下のようにして行なう。

タイプ I のコラーゲンをストラヴィツァとユニ

ニ (Strawick and Mami) [Biochemistry, 10, 3905 (1971)] の方法で牛の関節軟骨から分離する。このコラーゲンを 0.1M 酢酸に溶解し -20°C で保存した。タイプ I のコラーゲン層を 200 mg の濃度まで希釈し、等量の不完全なフロインドのアリユバント (ICFA) で完全に乳化する。コラーゲン (約 0.5 mg) を含む乳濁液を 6 匹の生れつきのメイス雄ラット (Charles River Breeders, 170-200g) の、背中のいろいろな場所に、皮内注射する。炎症応答を評価するための試験期間中、1 週間に 3 回それぞれのラットの後肢容量を測定して記録する。動物には被験薬剤を、1 週間に 3 日間 (月曜日から金曜日まで) 強制的経口飼養で、カルボキシノニルセルロースに懸濁して与える。本試験の終わりに (25 または 30 日目) に、動物の血漿を心臓穿刺により取り、血漿中の抗タイプ I のコラーゲン抗体の濃度を、 λ max 280 の λ max 280 抗抗体濃度を、タイプ I のコラーゲンを乳化させるアルカルアルデヒド処理羊赤血球 (Averbach et al., Immunochimistry, 4, 67 (1969),

Andriopoulos et al., Arth. Rheum., 19, 412 (1976)) を用いた受動的血球凝集反応法により測定する。タイプ I のコラーゲンに対する凝集応答または凝集阻害応答はラジオトリック・イヤー・インデックス・アッセイ (radioactive ear index assay) [Quasthoff, Immunology, 33, 361, (1977)] により測定する。実験において、タイプ I コラーゲンによる免疫のために起こる骨質減少および薬剤の効果は、それぞれの匹から 2-3 匹選んで後肢のラジオグラフを測定して決定する。陰性対照 (negative control) として何匹かのラットには ICFA だけを注射した。

上記の方法に従って行なつたある実験においては、3-0- α -オクタデシル- ω -6-0-(ノニルエタリデン)- ω -アスコルビン酸および 3-0- α -オクタデシル- ω -アスコルビン酸を被験薬剤とし、経口的に用量 50 mg/kg を投与した。前者の化合物はタイプ I のコラーゲンの注射により誘起される後肢の肥大を約 50% 抑制し、後者の化合物は後肢容量を ICFA 処理ラット

(陰性対照) の場合に比して実質的に減えることはなかつた。3-0- α -オクタデシル- ω -アスコルビン酸を用量 50 mg/kg で用いた別の実験では、後肢容量は、タイプ I のコラーゲンで免疫してあるが被験薬剤では処理していないラット (陽性対照) に比して、90-100% 低くなつた。3-0- α -オクタデシル- ω -6-0-(ノニルエタリデン)- ω -アスコルビン酸を同じ用量で用いると、後肢容量は陰性対照と差がなかつた。

3-0- α -オクタデシル- ω -アスコルビン酸をもつと低用量で用いた場合、125 mg/kg では後肢容量を約 55% 軽減させ、125 mg/kg では後肢容量は対照と差がなかつた。


2,3-ビス-0-(α -オクタデシル)- ω -アスコルビン酸を用量 125 および 250 mg/kg で用いても後肢容量を軽減させる (33-67%)。3- α -(α -トリフルオロノニルペンシル)- ω -アスコルビン酸を 250 mg/kg で用いても、後肢容量は ICFA 対照の場合と実質的に同じであつ

た。

次に掲げる化合物は、用量 125 mg/kg を経口投与したときタイプ I のコラーゲン注射により誘起される後肢肥大を実質的に軽減させた。3-0- α -ヘプタデシル- ω -アスコルビン酸、2,3-0-ビス-(α -シアノペンシル)- ω -6-(ノニルエタリデン)- ω -アスコルビン酸、3-0-(α -シアノブチル)- ω -6-(ノニルエタリデン)- ω -アスコルビン酸および 6-0-(α - α -デシルエタリデン)- ω -アスコルビン酸。

本発明化合物を関節形成阻害剤として利用する際には、経口的にも経皮的にも投与してよいが経口投与が好ましい。経口用剤としては、(1) 式の化合物の濃度を 1 目以上の汎用される製剤上許容される賦形剤、例えばデンプンなどと混合し、カプセル中に 1 用量またはその数分の 1 を含むようにゼラチンカプセルに入れておく。または、異物、デンプン、滑沢剤およびその他の所望に応じた製剤上許容される賦形剤の混合物を、点状成

分をそれぞれが100~500mg含むように錠剤に打錠する。錠剤には、ノ用量より少量か量分のノ色を用いる場合は、両面をつけること。片側は投与用には、薬物を層状または膜層状として投与する。どの投与形態をとるにしても、各々の薬物単位用量は、膜層形成を阻害するのに有効なだけの量の上記(1)式の化合物を含むようにする。哺乳動物におけるノ日の薬用量は、哺乳動物の体重当り10~100mg/日の範囲内とする。

特許出願人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー
代 理 人 弁理士 岩崎 光雄 

112458-131978 (21)

第1頁の続き

Int. Cl. ¹	識別記号	庁内整理番号
(C 07 D 407/04		—
307/00		7043-4C
317/00)		7432-4C
(C 07 D 405/12		—
307/00		7043-4C
209/00)		6807-4C
(C 07 D 405/14		—
307/00		7043-4C
317/00		7432-4C
209/00)		6807-4C

発 明 者 ラッセル・エル・パートン
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・ペルーガ
・レイン・アプト1-B3475番
地

発 明 者 ジェス・アール・ビュリー
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・ホイト・
アベニュー4306番地

発 明 者 ステフエン・エル・ブリッグス
アメリカ合衆国インディアナ州
クレイトン・ルーラル・ルート
#1ボックス483

発 明 者 ジョセフ・ダブリュ・パートン
アメリカ合衆国インディアナ州
グリーンフィールド・アール・
アール #4ボックス360